

Τελευταίες εξελίξεις στην Ηλικιακή Εκφύλιση της Ωχράς Κηλίδας

Ο. Σιδέρη¹, Δ. Μήτσης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με την Ηλικιακή Εκφύλιση της Ωχράς Κηλίδας (ΗΕΩ) κι η παρουσίαση μερικών από τα πιο ενδιαφέροντα άρθρα, που εισάγουν καινοτόμες ιδέες στη διάγνωση και την αντιμετώπιση της νόσου. Κύρια βάση δεδομένων από την οποία επιλέχθηκαν τα άρθρα είναι το Pubmed και τα φίλτρα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η χρονολογία δημοσίευσης των άρθρων (01/10/2019-08/03/2020) κι η γλώσσα δημοσίευσης (Αγγλικά). Συνολικά ανιχνεύτηκαν 822 άρθρα, τα πιο ενδιαφέροντα από τα οποία παρουσιάζονται παρακάτω.

Λέξεις κλειδιά: Ηλικιακή Εκφύλιση Ωχράς Κηλίδας, Εξιδρωματική Ηλικιακή Εκφύλιση Ωχράς Κηλίδας, Νεοαγγειακή Ηλικιακή Εκφύλιση Ωχράς Κηλίδας, Αγχειογραφία Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής.

1. Οφθαλμολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο
2. Οφθαλμολογική Κλινική, ΓΝΑ Κοργιαλένειο-Μπενάκειο

Corresponding author: D. Mitsis
e-mail: d_mitsis@yahoo.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ηλικιακή Εκφύλιση της Ωχράς κηλίδας είναι σήμερα η κυριότερη αιτία τύφλωσης στις βιομηχανικές χώρες και τρίτη κυριότερη αιτία παγκοσμίως¹. Η νόσος προσβάλλει την ωχρά κηλίδα του οφθαλμού και θεωρείται εκφυλιστικής φύσης, με πρώτη αιτία την γήρανση. Άλλες αιτίες περιλαμβάνουν κυρίως το κάπνισμα και τη γενετική προδιάθεση, ενώ δευτερεύουσες αιτίες θεωρούνται το χρώμα των οφθαλμών, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερωϊδης ακτινοβολία και η μη ισορροπημένη διαίτα. Προς το παρόν, δεν υπάρχει οριστική θεραπεία, ενώ ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις, φωτοπηξία και φωτοδυναμική θεραπεία χρησιμοποιούνται για τις πιο σοβαρές μορφές της νόσου. Υπάρχουν δυο βασικές μορφές της νόσου, η εξιδρωματικού τύπου ή υγρή ΗΕΩ κι η μη-εξιδρωματική ή ξηρή ΗΕΩ². Η μη-εξιδρωματική ΗΕΩ χαρακτηρίζεται από υπαμφιβληστροειδικές εναποθέσεις, με διαταραχές του μελαγχρόου επιθηλίου, της στιβάδας των φωτοϋποδοχέων και του χοριοειδικού αγγειακού δικτύου. Αν και η ακριβής παθοφυσιολογία της νόσου δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων, φλεγμονή διαμεσολαβούμενη κυρίως από το συμπλήρωμα, διαταραχές της βιωσιμότητας των κυττάρων με κυτταρική τοξικότητα και κυτταρικό θάνατο, ενώ σημαντικός φαίνεται να είναι ο ρόλος της αγγειογένεσης.

Τελευταίες Εξελίξεις

Brolucizumab: Η εξέλιξη μέσα από προκλινικές και κλινικές μελέτες κι οι προοπτικές για τη διαχείριση της Εξιδρωματικής Ηλικιακής Εκφύλισης της Ωχράς Κηλίδας

Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στην αξιολόγηση του νέου παράγοντα anti-VEGF brolucizumab μέσα από προκλινικές και κλινικές μελέτες, προκειμένου να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα κι η ασφάλειά του. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι το αντίσωμα έχει καλή διεισδυτικότητα έως το σύμπλοκο μελαγχρούου επιθηλίου/χοριοειδή με την ελάχιστη δυνατή συστηματική απορρόφηση, η μελέτη SEE Phase 1/2 έδειξε αρχικά καλή αποτελεσματικότητα, ενώ άλλες μελέτες (OSPREY Phase 2 study) έδειξαν ίδια αποτελεσματικότητα με την aflibercept σε δοσολογικό σχήμα 8 εβδομάδων με βάση την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) αλλά καλύτερη απορρόφηση του υγρού. Επίσης, στην ανασκόπηση παρουσιάζονται μελέτες (HAWK, HARRIER Phase 3 studies) στις οποίες η brolucizumab σε δοσολογικό σχήμα μηνιαίας έγχυσης τριών μηνών, ακολουθούμενης από σχήμα 8 ή 12 εβδομάδων έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα από την aflibercept σε σχήμα 8 εβδομάδων, όσον αφορά στο κεντρικό πάχος του βοθρίου (CST) και την ύπαρξη ενδο- ή υπο-αμφιβληστροειδικού υγρού (IRF/SRF). Το σημαντικότερο όλων ήταν ότι η brolucizumab σε σχήμα 12 εβδομάδων κατάφερε να δείξει αποτελεσματικότητα μέχρι τις 48 εβδομάδες, γεγονός πολύ σημαντικό για την καθιέρωση ενός πιο αραιού σχήματος εγχύσεων με μεγάλο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών με εξιδρωματικού τύπου ΗΕΩ. Συνοπτικά, η brolucizumab μπορεί να θεωρηθεί μία σοβαρή εναλλακτική σε περιπτώσεις επιλογής ενός πιο αραιού σχήματος, σε περιπτώσεις ανθεκτικού οιδήματος καθώς κι όταν λαμβάνουμε υπόψιν τις συστηματικές επιπλοκές των παραγόντων anti-VEGF.³

Αποτελεσματικότητα της μεθόδου Treat-and-Extend με Ranibizumab σε ασθενείς με Νεοαγγειακή Ηλικιακή Εκφύλιση της Ωχράς Κηλίδας

Μια Τυχαιοποιημένη Κλινική Μελέτη

Εισαγωγή: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της ranibizumab

σε σχήμα Treat-and-Extend έναντι της μηνιαίας έγχυσης σε χρονικό πλαίσιο 24 μηνών σε ασθενείς με νεοαγγειακή ΗΕΩ που δεν έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις.

Υλικά και Μέθοδοι: Τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη μη-κατωτερότητας σε 27 κέντρα του Καναδά με ανάλυση ITT (Intention-to-Treat), στην οποία συμπεριλήφθηκαν 580 ασθενείς με νεοαγγειακή ΗΕΩ που δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις. Η μελέτη διεξήχθη μεταξύ Μάιο 2013 και Αύγουστο 2018, ενώ η επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε μεταξύ Αύγουστο και Σεπτέμβριο 2019. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε 2 γρουπ με αναλογία 1:1 κι έλαβαν ενδοϋαλοειδικά ranibizumab 0.5mg σε σχήμα είτε μηνιαίο είτε Treat-and-Extend. Μετρήθηκε η καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) στην κλίμακα ETDRS από την αρχή έως τον 24ο μήνα.

Αποτελέσματα: Από τους συμμετέχοντες το 60,3% ήταν γυναίκες, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 79 έτη. Οι ασθενείς του σχήματος T&E έλαβαν κατά μέσο όρο 17.6 ενέσεις ενώ στο άλλο γρουπ 23.5. Η όραση στο T&E γρουπ δεν ήταν χειρότερη από αυτούς που έλαβαν μηνιαίες εγχύσεις (μέση τυπική απόκλιση 6.8(14.1) γράμματα έναντι 6.0(12.6), τα αποτελέσματα ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντικά (95%CI, -1.6 to 3.3; p=0.21). Παρόμοια, υπήρξε κέρδος κατά 15 κι άνω γραμμμάτων στο 25.5% των ασθενών του πρώτου γρουπ έναντι 23.1% (95%CI, -6.8%to 11.6%; p= 0.59), ενώ απώλεια κατά 15 και κάτω γραμμμάτων στο 6.5% έναντι 5.8% (95%CI, -9.9%to 8.5%; p=0.85).

Συμπεράσματα: Η μελέτη αποδεικνύει ότι το σχήμα T&E δεν είναι λιγότερο αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της νεοαγγείωσης σε σχέση με τις μηνιαίες εγχύσεις, σε πλαίσιο 24 μηνών, επιτυγχάνοντας καλή όραση με λιγότερες εγχύσεις κι επισκέψεις και θετικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών και στο κόστος των Συστημάτων Υγείας.⁴

Η απουσία απάντησης στη θεραπεία με τον αντι-αγγεογενετικό παράγοντα ranibizumab είναι στην πραγματικότητα εκδήλωση βραχυχρόνιας (short-term) απάντησης: Μία προοπτική μελέτη Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής (SD-OCT)

Εισαγωγή: Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με

ranibizumab με βάση τις ατομικές ιδιαιτερότητες ασθενών με νεοαγγειακή Ηλικιακή Εκφύλιση της Ωχράς Κηλίδας

Υλικά και Μέθοδοι: Πρόκειται για προοπτική μελέτη παρατήρησης ασθενών με νεοαγγειακή ΗΕΩ που λαμβάνουν ranibizumab. Έγινε παρακολούθηση των ασθενών για 4 εβδομάδες, με εβδομαδιαία διενέργεια SD-OCT όπου καταγράφηκε ο χρόνος που χρειάστηκε για να μειωθεί στο ελάχιστο το πάχος του κεντρικού βοθρίου (CRT) κι η παρουσία ενδοαμφιβληστροειδικού ή υπαμφιβληστροειδικού υγρού.

Αποτελέσματα: Συνολικά μελετήθηκαν 48 ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας τα 75 έτη και 60% αυτών θήλεις. Το 52% των ασθενών δεν είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία anti-VEGF, ενώ 24.35% αυτών ήταν ψευδοφακικοί. Τα 2/3 των ασθενών είχαν μέγιστα αποτελέσματα πριν τις 4 εβδομάδες, πιο συγκεκριμένα 6.25% την πρώτη εβδομάδα, 22.92% στις 2 εβδομάδες, 35.42% των ασθενών στο τέλος της τρίτης εβδομάδας, ενώ μόνο το 35.42% των ασθενών είχαν μέγιστη μείωση του πάχους του κεντρικού βοθρίου στις 4 εβδομάδες. Επίσης, 21% των ασθενών που δεν είχαν ξαναλάβει θεραπεία και 44% αυτών που είχαν λάβει στο παρελθόν στο τέλος της τέταρτης εβδομάδας είχαν πάχος κεντρικού βοθρίου μεγαλύτερο από 35μm συγκριτικά με αυτό που μετρήθηκε στη βέλτιστη για αυτούς οπτική τομογραφία συνοχής. Τα αποτελέσματα δεν φάνηκαν να σχετίζονται με το αξονικό μήκος, την ηλικία, την κατάσταση του φακού και το ιστορικό προηγούμενης θεραπείας anti-VEGF.

Συμπεράσματα: Η συγκεκριμένη μελέτη δείχνει ότι κατά την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της anti-VEGF θεραπείας ασθενών με νεοαγγειακή ΗΕΩ, τα μέγιστα αποτελέσματα στη μείωση του πάχους του κεντρικού βοθρίου μπορεί να σημειωθούν πριν τις 4 εβδομάδες. Έτσι, οι περισσότεροι ασθενείς φαίνεται να αποκρίνονται πλήρως στη θεραπεία αν καθιερώσουμε μικρότερα διαστήματα παρακολούθησης των ασθενών αυτών. Τέλος, φαίνεται πως η βαρύτητα της ασθένειας κι όχι το μέγεθος των οφθαλμών φαίνεται να είναι το οδηγό σημείο για την εξατομίκευση της θεραπείας, συμπεράσματα τα οποία πρέπει να επαληθευτούν με μελέτη κόστης των ασθενών που αποκρίνονται βραχυχρόνια στη θεραπεία.⁵

Η νεοαγγείωση στην Αγγειογραφία Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής σαν προγνωστικός παράγοντας συχνής υποτροπής στην Ηλικιακή Εκφύλιση της Ωχράς Κηλίδας

Εισαγωγή: Σκοπός της μελέτης είναι να αξιολογηθούν τα χαρακτηριστικά της νεοαγγείωσης ασθενών με νεοαγγειακή ΗΕΩ χρησιμοποιώντας Αγγειογραφία Οπτικής Τομογραφίας Συνοχής (OCTA) σύμφωνα με τα καθορισμένα διαστήματα παρακολούθησης μεταξύ των ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων aflibercept.

Υλικά και Μέθοδοι: Πρόκειται για αναδρομική, συγκριτική μελέτη ασθενών με νεοαγγείωση τύπου 1 υπό θεραπεία με aflibercept σε σχήμα pro re nata (PRN) μετά από 3 αρχικές εγχύσεις, οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν σε 2 γκρουπ: Σταθερών ασθενών που χρειάστηκαν λιγότερες από 2 εγχύσεις τους τελευταίους 12 μήνες και ασταθείς ασθενείς που χρειάστηκαν περισσότερες από 3 εγχύσεις. Τα ποσοτικά χαρακτηριστικά της OCTA που μελετήθηκαν στα 2 γκρουπ περιλαμβάνουν την περιοχή της νεοαγγείωσης, το μήκος και την πυκνότητά της, τα αγγεία με ανοιχτά άκρα ανά μονάδα μήκους, τις διασταυρώσεις των αγγείων ανά μονάδα μήκους, την κενοδοπιότητα και τη μέγιστη διάμετρο των αγγείων

Αποτελέσματα: Σε σύνολο 71 οφθαλμών, 38 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στους σταθερούς και 33 ασθενείς στους ασταθείς. Οι ασταθείς ασθενείς είχαν μεγαλύτερο ποσοστό αγγείων με ανοιχτά άκρα (2.74 έναντι 3.08, $p=0.03$) και κενοδοπιότητας (0.177 έναντι 0.211, $p=0.028$). Για τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά της νεοαγγείωσης που μελετήθηκαν δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Για την περιοχή της νεοαγγείωσης $p=0.057$, για την πυκνότητα $p=0.184$, για το μήκος $p=0.062$, για τις διασταυρώσεις $p=0.160$ και για τη μέγιστη διάμετρο $p=0.473$. Τα ανοιχτά άκρα συσχετίστηκαν με το γκρουπ των ασταθών ασθενών τόσο στη μονοπαραγοντική όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση ($p=0.004$ και $p=0.002$, αντίστοιχα). Το μοντέλο με αυτή τη μεταβλητή έδειξε ευαισθησία 93.75% και αρνητική προγνωστική αξία 89.47% για το γκρουπ των ασταθών ασθενών.

Συμπεράσματα: Η μελέτη έδειξε ότι τα χαρακτηριστικά της νεοαγγείωσης ασθενών με εξιδρωματική ΗΕΩ διαφοροποιούνται ανάλογα με τις ατομικές θεραπευτικές απαιτήσεις των ασθενών. Η ταυτοποίηση

συγκεκριμένων χαρακτηριστικών νεοαγγείωσης στην OCTA θα μπορούσε να βοηθήσει στην πρόγνωση των αποτελεσμάτων και στην προσαρμογή των διαστημάτων χορήγησης της ενδοϋαλοειδικής θεραπείας.⁶

Εξέλιξη από Αρχόμενη/Ενδιάμεση σε Προχωρημένες μορφές Ηλικιακής Εκφύλισης της Ωχράς Κηλίδας σε μια μεγάλη Κόορτη του Ηνωμένου Βασιλείου: Ποσοστά και Παράγοντες Κινδύνου

Εισαγωγή: Σκοπός της παρούσας κούρτης είναι η μελέτη των ποσοστών και των παραγόντων κινδύνου για Γεωγραφική Ατροφία ή Χοριοειδική Νεοαγγείωση ασθενών με αρχόμενη ή ενδιάμεσου σταδίου ΗΕΩ.

Υλικά και Μέθοδοι: Πρόκειται για αναδρομική μελέτη ασθενών του Ηνωμένου Βασιλείου, συμμετεχόντων μίας πολυκεντρικής ηλεκτρονικής ιατρικής βάσης δεδομένων. Επιλέχθηκαν ασθενείς άνω των 50 ετών, από 10 κέντρα της ανωτέρω βάσης δεδομένων με τουλάχιστον ένα μάτι με αρχόμενη ή ενδιάμεσου σταδίου ΗΕΩ και απουσία Γεωγραφικής Ατροφίας ή Νεοαγγείωσης. Συνολικά επιλέχθηκαν 40543 ασθενείς μεταξύ Οκτωβρίου 2000 και Φεβρουαρίου 2016. Έγινε ανάλυση σε υποομάδες με βάση το στάδιο ΗΕΩ του έτερου οφθαλμού και στατιστικά χρησιμοποιήθηκε πολυπαραγοντικό μοντέλο Cox.

Αποτελέσματα: Σε ασθενείς όπου ο έτερος οφθαλμός έπασχε από Γεωγραφική Ατροφία ή Χοριοειδική Νεοαγγείωση παρατηρήθηκε επίσης ταχύτερη επιδείνωση του προς μελέτη οφθαλμού, συγκριτικά με τους ασθενείς όπου βαρύτερα στάδια της νόσου απουσίαζαν. Για τη Νεοαγγείωση τα ποσοστά ήταν 15.2% έναντι 3.2-11.9%, ενώ για την Ατροφία 11.2% έναντι 2.0-7.8%. Για οφθαλμούς με αρχόμενου/ενδιάμεσου σταδίου ΗΕΩ άμφω τα ποσοστά ήταν 3.2% και 2.0%, αντίστοιχα. Η ηλικία, το φύλο(θήλυ) κι η ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου συσχετίστηκαν θετικά με τη γρήγορη εξέλιξη της νόσου (HR 1.02, 1.19, 1.23, αντίστοιχα), ενώ το γλαύκωμα κι ο διαβήτης αρνητικά (HR 0.64 και 0.45, αντίστοιχα).

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη παρουσιάζοντας το πλεονέκτημα ενός μεγάλου δείγματος κι όντας η πρώτη που χρησιμοποιεί ηλεκτρονική βάση δεδομένων ασθενών, κατάφερε να αποδείξει τη θετική συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης του ενός οφθαλμού για την πο-

ρεία της εξέλιξης του έτερου οφθαλμού. Μελετήθηκαν επίσης γνωστοί πιθανοί παράγοντες κινδύνου, όπως σε προγενέστερες μελέτες, αλλά και νέοι και συσχετίστηκαν είτε θετικά είτε αρνητικά, με τα αποτελέσματα να υπερέχουν στατιστικά έναντι κάποιων αποτελεσμάτων προηγούμενων μελετών. Όπως επισημαίνουν κι οι συγγραφείς, ωστόσο, νέες μελέτες κούρτης απαιτούνται για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.⁷

LATEST ADVANCES IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

O. Sideri¹, D. Mitsis²

1. *Ophthalmology Department, Hippokrateion General Hospital of Thessaloniki*

2. *Ophthalmology Department, General Hospital of Athens "Korgialenio-Benakio"*

ABSTRACT

The purpose of the present article is to summarize the latest bibliographic articles regarding Age-Related Macular Degeneration and to present some of the most interesting, that help in better diagnose and treat the disease. The articles were selected through the Pubmed electronic database and the filters used were the date of publication (10/01/2019-03/08/2020) and the language of publication (English). There were 822 articles found in total, the most interesting of which are analyzed in the present article.

Key words: Age-Related Macular Degeneration, Exudative Age-Related Macular Degeneration, Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Optical Coherence Tomography Angiography.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Priority eye diseases [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 12 January 2020]. Available from: <https://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index7.html>

2. Miller J, Bagheri S, Vavvas D. Advances in Age-related Macular Degeneration Understanding and Therapy. *US Ophthalmic Review* 2017; 10(02):119.
3. Nguyen QD, Das A, Do DV, Dugel P, Gomes A, Holz FG, Koh A, Pan C, Sepah YJ, Patel N, MacLeod H, Maurer P. Brolicizumab: Evolution Through Preclinical and Clinical Studies, and the Implications for the Management of nAMD, *Ophthalmology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.12.031>
4. Kertes P, Galic I, Greve M, Williams G, Baker J, Lahaie M et al. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen With Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Disease. *JAMA Ophthalmology* 2020.
5. Bontzos G, Bagheri S, Ioanidi L, Kim I, Datsieris I, Gragoudas E, Kabanarou S, Miller J, Tsilimbaris M, Vavvas DG. Non-responders to ranibizumab Anti-VEGF treatment are actually short-term responders: A prospective SD-OCT study. *Ophthalmology Retina* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.11.004>
6. Choi M, Kim S-W, Yun C, Oh J. OCT Angiography Features of Neovascularization as Predictive Factors for Frequent Recurrence in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.01.012>
7. Chakravarthy U, Bailey CC, Scanlon PH, McKibbin M, Khan RS, Mahmood S, Downey L, Dhingra N, Brand C, Brittain CJ, Willis JR, Venerus A, Muthutantri A, Cantrell RA. Progression from Early/Intermediate to Advanced Forms of Age-Related Macular Degeneration in a Large UK Cohort: Rates and Risk Factors. *Ophthalmology Retina* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.01.012>